

# 丁螺环酮与抗精神病药物联用治疗精神分裂症患者病理性或药源性焦虑的疗效观察

周慧民\*, 韦德会(河池市复退军人医院/河池市第四人民医院, 广西 河池 547000)

中图分类号 R749 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1088-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.11

**摘要** 目的:观察丁螺环酮与抗精神病药物联用治疗精神分裂症患者病理性或药源性焦虑的疗效。方法:将2008年2月—2012年2月在我院就诊的精神分裂症患者240例,按疾病类型的不同随机分为单用抗精神病药物组(A组)和抗精神病药物联用丁螺环酮组(B组)。A组患者用药包括氯丙嗪、氯氮平、阿立哌唑、利培酮,B组患者为氯丙嗪、氯氮平、阿立哌唑、利培酮分别与丁螺环酮联用。然后进行各药物的单用和联用两两配对观察,共计4对、8小组,每小组纳入病例30例。采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和阳性与阴性症状量表(PANSS)于入组前和入组后1、2、4、8、12周末各评定1次,对焦虑症状缓解程度及治疗效果进行比较。结果:各个时间点的HAMA和PANSS减分B组均快于A组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),B组的抗精神病药物用量也少于A组( $P < 0.01$ ),但总有效率两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者用药过程中均未见不良反应发生。结论:抗精神病药物与丁螺环酮联合使用可快速缓解精神病患者精神症状,且可减少抗精神病药物的用量,安全性较好。

**关键词** 丁螺环酮;抗精神病药物;精神分裂症;联用;疗效;药源性焦虑

## Observation of Clinical Effects of Buspirone Combined with Antipsychotic Drugs in the Treatment of Schizophrenia with Psychopathology and Drug-induced Anxiety

ZHOU Hui-min, WEI De-hui (Hechi Veteran Hospital/Hechi Fourth People's Hospital, Guangxi Hechi 547000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate therapeutic efficacies of buspirone combined with antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia with psychopathology and drug-induced anxiety. METHODS: 240 patients with schizophrenia were randomly divided into antipsychotic drugs alone group (group A) and antipsychotic drugs combined with buspirone (group B) in our hospital during Feb. 2008—Feb. 2012. Group A received chlorpromazine, clozapine, aripiprazole and risperidone, and group B was given buspirone combined with clozapine, aripiprazole or risperidone. Therapy of single drug and two-drug were observed. A total of 4 pairs and 8 groups were formulated with 30 cases in each group. Therapeutic efficacy was evaluated with HAMA and PANSS before and 1, 2, 4, 8, 12 weeks of therapy. RESULTS: The reduction rates of HAMA and PANSS in drug combination group were higher than in single group at different time points ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The amount of antipsychotic drugs in drug combination group was less than in single drug group ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference in total effective rate between 2 groups ( $P > 0.05$ ). No ADR occurred in every group. CONCLUSIONS: Antipsychotic drugs combined with buspirone relieve psychotic symptoms rapidly, and fewer amounts of antipsychotic drugs are used.

**KEY WORDS** Buspirone; Antipsychotic drugs; Schizophrenia; Combination; Clinical effects; Drug-induced anxiety

的理解和参与,才能最终达到合理使用抗菌药物的目的。

### 参考文献

- [1] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].2004-08-19.
- [2] The U.S. Agency for International Development. *How to Investigate Antimicrobial Drug Use in Hospitals: Selected Indicators*[M]. Arlington: Management Sciences for Health, Inc., 2008:8-25.
- [3] WHO/INRUD. *How to Use Applied Qualitative Methods to Design Drug Use Interventions*[M]. Geneva: WHO, 1996:118.
- [4] WHO/INRUD/USAID. *Interventions and strategies to im-*

*prove the use of antimicrobials in developing countries* [EB/OL]. [2012-08-04]. [http://www.who.int/drugresistance/use/Antimicrobial\\_Use/en/](http://www.who.int/drugresistance/use/Antimicrobial_Use/en/).

- [5] 崔兰贵,张磊,朱铁梁,等.抗菌药物滥用与医院感染管理[J].中国医院感染学杂志,2009,19(15):2010.
- [6] 卫生部办公厅.关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S].2009-03-23.
- [7] 黎沾良.围手术期抗菌药物的预防性应用[J].医学研究杂志,2007,36(4):7.
- [8] 陈英,陈晓宇.广西地区10家三级甲等医院3种清洁手术围手术期预防用抗菌药物分析[J].中国药房,2012,23(2):114.

(收稿日期:2012-10-26 修回日期:2012-11-09)

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0778-2566828。E-mail:zhm2867603@126.com

精神分裂症处于幻觉妄想等精神病理状态时,相当一部分患者常会出现一些焦虑不安的伴随症状。很多抗精神病药物(包括第2代药物)随着治疗剂量的增加,部分患者会或多或少出现一些静坐不能的焦虑反应。丁螺环酮是临床常用的新一代抗焦虑药,设想其与抗精神病药物联用也许能缓解患者的药源性或病理性的焦虑情绪及焦虑反应。基于此,我院对部分精神分裂症患者进行了抗精神病药物的单用和与丁螺环酮联用的疗效对比观察。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2008年2月—2012年2月在我院门诊治疗的精神分裂症患者。入组标准:(1)符合《中国精神障碍分类与诊断标准》(CCMD-3)<sup>[1]</sup>和《国际疾病分类》(ICD-10)<sup>[2]</sup>精神分裂症诊断标准。(2)排除躯体严重疾病。共入组240例,其中男性144例,女性96例;年龄17~34岁,平均(28.25±7.32)岁;病程2个月~9年,平均(4.35±3.57)年;首次发病87例,反复2次以上153例;偏执型、未分化型、青春型、紧张型、单纯型精神分裂症分别为112、71、27、21、9例。240例中有36例为不能承受第1代抗精神病药物副作用而更换为阿立哌唑或利培酮治疗。患者平均受教育程度10.72年。各组之间的一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

将240例精神分裂症患者按疾病类型的不同,随机分为单用抗精神病药物组(A组)和抗精神病药物联合丁螺环酮组(B组)。A组患者的用药包括氯丙嗪、氯氮平、阿立哌唑、利培酮,B组患者为氯丙嗪、氯氮平、阿立哌唑、利培酮分别与丁螺环酮联用。然后进行各药物的单用和联用两两配对观察,共计4对、8小组,每小组纳入病例30例。

氯丙嗪为上海信谊九福药业有限公司生产,氯氮平、利培酮、丁螺环酮为江苏恩华药业股份有限公司生产,阿立哌唑为成都康弘药业集团股份有限公司生产。入组时,A、B组患者的疾病类型、抗精神病药物种类及剂量(按折合氯丙嗪的药物效价剂量计算)等资料各组两两配对差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。抗精神病药物的起始量或治疗量依患者的具体情

况而定,首次发病或体质差者从小剂量开始,反复发作者起始量可稍大。所有患者治疗量均在2周内达到,需要更换抗精神病药物者也在2周内完成。丁螺环酮剂量以能缓解焦虑症状为治疗量,30 mg/d为上限。观察研究过程中有无与用药相关的不良反应。

### 1.3 疗效判定标准及观察指标

采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)<sup>[3]</sup>和阳性与阴性症状量表(PANSS)<sup>[3]</sup>总分作为焦虑症状和精神症状的评估工具,于入组前及入组后1、2、4、8、12周末各评定1次。以PANSS总分减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈, $\geq 50\%$ 且 $<75\%$ 为显著进步, $\geq 25\%$ 且 $<50\%$ 为好转, $<25\%$ 为无效。总有效率=(痊愈例数+显著进步例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 统计学方法

所有数据采用SPSS 15.0统计学软件处理。计量资料采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者HAMA和PANSS减分情况比较

HAMA的减分,氯丙嗪从第1周、氯氮平从第2周、利培酮和阿立哌唑从第4周起,B组减分均显著快于A组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );PANSS的减分,氯丙嗪和氯氮平从第1周起,阿立哌唑和利培酮从第2周起,B组减分也显著快于A组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),详见表1、表2。

### 2.2 两组患者抗精神病药物用量比较

各相应配对中的B组,其抗精神病药物的用量均较A组少,且差异有统计学意义( $P<0.01$ ),详见表3。

### 2.3 两组患者治疗总有效率比较

氯丙嗪的A、B组总有效率为76.43%和78.11%,两组比较 $\chi^2=2.94$ , $P>0.05$ ;氯氮平A、B组总有效率分别为81.51%和82.96%,两组比较 $\chi^2=3.32$ , $P>0.05$ ;阿立哌唑A、B组的总有效率分别为77.84%和79.12%,两组比较 $\chi^2=3.06$ , $P>0.05$ ;利培酮A、B组的总有效率分别为79.78%和80.27%,两组比较 $\chi^2=1.88$ , $P>0.05$ 。各组差异均无统计学意义。

### 2.4 不良反应

本研究中所有患者均未见有与用药相关的不良反应

表1 两组患者各时点HAMA减分情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of HAMA reduction between 2 groups at different time points( $\bar{x} \pm s$ )

分组	入组前	入组后				
		1周	2周	4周	8周	12周
氯丙嗪A组	16.32±2.41	16.98±3.75	17.22±3.51	16.33±3.74	15.89±4.15	13.67±4.57
B组	15.89±3.17	14.57±2.63	13.46±3.14	13.25±2.61	13.35±3.26	10.12±4.12
$t$	0.41	2.07	2.86	2.79	2.19	2.81
$P$	$>0.05$	$<0.05$	$<0.01$	$<0.01$	$<0.05$	$<0.01$
氯氮平A组	15.83±3.22	15.76±3.56	16.28±2.75	15.22±3.16	14.72±2.87	12.38±3.29
B组	15.69±2.95	15.41±3.04	14.19±3.14	13.15±2.63	12.36±3.41	9.41±2.83
$t$	0.08	0.25	2.11	2.15	2.17	2.09
$P$	$>0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$
阿立哌唑A组	16.18±3.65	15.94±3.36	15.34±3.19	14.75±2.91	13.92±3.25	11.87±4.06
B组	16.21±2.97	14.51±3.18	13.55±2.86	11.33±3.42	10.08±2.91	8.35±3.77
$t$	0.04	1.19	1.97	2.79	3.07	2.83
$P$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$
利培酮A组	15.99±8.46	15.36±4.25	15.09±3.28	13.87±3.19	12.86±2.94	11.29±4.18
B组	16.57±3.52	14.22±3.58	13.42±2.83	11.89±3.42	10.57±2.88	9.22±3.54
$t$	0.83	1.08	1.72	2.12	2.23	2.11
$P$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$

表2 两组患者各时点 PANSS 减分情况比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 2 Comparison of PANSS reduction between 2 groups at different time points( $\bar{x} \pm s$ )

分组	入组前	入组后				
		1周	2周	4周	8周	12周
氯丙嗪 A 组	112.95 ± 8.46	107.48 ± 7.54	96.34 ± 6.76	87.15 ± 5.92	66.58 ± 7.43	37.49 ± 6.27
B 组	114.17 ± 7.35	109.57 ± 6.24	93.78 ± 7.19	81.74 ± 6.51	57.84 ± 5.74	36.32 ± 4.34
<i>t</i>	0.87	2.09	2.13	3.47	4.93	1.02
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	>0.05
氯氮平 A 组	115.46 ± 6.92	109.57 ± 6.24	98.53 ± 5.67	86.98 ± 7.23	68.12 ± 5.24	39.91 ± 5.83
B 组	113.87 ± 7.42	104.75 ± 6.83	92.71 ± 6.29	82.77 ± 5.81	55.73 ± 6.45	37.76 ± 7.18
<i>t</i>	1.07	3.13	3.81	4.11	10.15	2.32
<i>P</i>	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
阿立哌唑 A 组	114.79 ± 8.56	109.16 ± 7.61	101.38 ± 6.84	88.53 ± 4.92	67.69 ± 6.73	38.25 ± 6.27
B 组	115.33 ± 7.82	108.33 ± 7.24	97.42 ± 7.35	85.67 ± 5.75	58.71 ± 6.04	36.78 ± 7.39
<i>t</i>	0.19	0.65	2.99	2.87	5.26	1.14
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05
利培酮 A 组	113.85 ± 6.97	107.58 ± 7.04	98.76 ± 6.73	87.29 ± 6.87	68.89 ± 7.15	36.92 ± 5.16
B 组	114.71 ± 5.85	107.81 ± 6.69	95.62 ± 5.87	82.72 ± 7.21	56.94 ± 6.31	35.26 ± 4.91
<i>t</i>	0.86	0.04	2.83	3.09	8.87	1.74
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

表3 两组患者抗精神病药物用量比较(mg/d,  $\bar{x} \pm s$ )Tab 3 Comparison of the amount of antipsychotic drugs between 2 groups(mg/d,  $\bar{x} \pm s$ )

分组	氯丙嗪	氯氮平	阿立哌唑	利培酮
A 组	485 ± 76.43	283 ± 64.59	26.73 ± 4.81	4.83 ± 1.21
B 组	453 ± 72.86	257 ± 59.82	23.56 ± 5.62	4.02 ± 1.37
<i>t</i>	4.07	5.77	8.52	10.29
<i>p</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

发生。

### 3 讨论

已有的研究<sup>[4]</sup>证明,增加去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、谷氨酸和抑制肾上腺皮质激素释放激素(CRH)可致焦虑。精神药理学研究<sup>[4-7]</sup>发现,对阳性症状有效的抗精神病药都对DA受体有间接或直接的阻断作用,尤其是对D<sub>2</sub>受体的阻断更为突出。由于受体的阻断,DA浓度可能会出现应激性增高,对敏感个体而言,会有静坐不能等类焦虑症状出现,加上精神病理状态时存在的焦虑不安,有时会误认为精神症状加重。氯丙嗪是第1代抗精神病药物,抗精神病作用效果肯定,且经济实惠,使用较多;氯氮平、利培酮、阿立哌唑是目前精神科常用的第2代抗精神病药物。选择这4种药物进行单用与丁螺环酮联用具有代表性。丁螺环酮是非苯二氮草类抗焦虑药,主要作用于突触前膜DA受体而产生抗焦虑作用,其不良反应小,尚未发现有成瘾性的报道。本研究结果显示,丁螺环酮与抗精神病药物联用,能有效缓解精神病理状态的紧张焦虑或药源性的类焦虑不安反应,HAMA和PANSS减分B组均显著快于A组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。另外,B组抗精神病药的用量也少于A组( $P < 0.01$ ),这可能与丁螺环酮提高了抗精神病药的生物利用度有关<sup>[8]</sup>。众所周知,抗精神病药物用量的增加,还会提高代谢综合征(MS)等不良反应的风险<sup>[9]</sup>,但本研究中的总有效率A、B组之间的差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。究其原因,可能与丁螺环酮同抗精神病药物联用只是

起到一种增效剂作用,其本身并无明显的抗精神病作用有关。

综上所述,丁螺环酮与抗精神病药物联用,虽不能提高精神分裂症的总有效率,但对精神症状缓解快,尤其是焦虑症状,且抗精神病药物的用量也相对较少,安全性较好。

### 参考文献

- [1] 中华医学会精神科分会.CCMD-3[M].济南:山东科学技术出版社,2001:75-78.
- [2] 世界卫生组织.ICD-10[M].北京:人民卫生出版社,1994:73-78.
- [3] 李华芳.精神药物临床研究常用量表[M].上海:上海科技教育出版社,2011:1-63.
- [4] 喻东山,葛茂宏.精神疾病临床治疗手册[M].南京:江苏科学技术出版社,2009:199-204.
- [5] 徐韩,粟幼嵩,李则攀,等.阿立哌唑治疗难治性精神分裂症患者的疗效和安全性[J].临床精神医学,2012,22(1):20.
- [6] Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(7):681.
- [7] Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(9):763.
- [8] 李平,陈建海,蒋青锋,等.盐酸丁螺环酮缓释片的制备及其体外释放研究[J].中国药房,2007,18(16):1236.
- [9] 吴延海.精神分裂症相关代谢综合征研究进展[J].国际精神病学杂志,2012,39(1):33.

(收稿日期:2012-05-14 修回日期:2013-01-24)